

ÉTUDE
D'UN PURGATIF EXCITO-SÉCRÉTOIRE
LA
DISODOQUINONE-PHÉNOLPHTALÉINIQUE
OU SODOPHTALYL
(DÉRIVÉ SOLUBLE DE LA PHÉNOLPHTALÉINE)

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 29 Juillet 1909

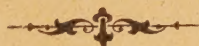


PAR

Maximilien BOUVAIST

Né à Saint-Omer (Pas-de-Calais), le 19 décembre 1882

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine



MONTPELLIER
IMPRIMERIE FIRMIN, MONTANE ET SICARDI
Rue Ferdinand-Fabre et quai du Verdanson

1909

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. MAIRET (*) DOYEN
SARDA ASSESSEUR

Professeurs

Clinique médicale	MM. GRASSET (*)
	Chargé de l'enseign. de
	pathol. et therap. génér.
Clinique chirurgicale	TEDENAT (*)
Thérapeutique et matière médicale.	HAMELIN (*)
Cliniquemédicale	CARRIEU.
Cliniquedes maladies mentales et nerv.	MAIRET (*)
Physique médicale	IMBERT.
Botanique et hist. nat. méd.	GRANEL.
Clinique chirurgicale	FORGUE (*)
Clinique ophthalmologique.	TRUC (*).
Chimie médicale.	VILLE.
Physiologie	HEDON.
Histologie	VIALLETON
Pathologie interne.	DUCAMP.
Anatomie.	GILIS (*).
Clinique chirurgicale infantile et orthop.	ESTOR.
Microbiologie	RODET.
Médecine légale et toxicologie	SARDA.
Clinique des maladies des enfants	BAUMEL.
Anatomie pathologique.	BOSC.
Hygiène.	BERTIN-SANS (H.)
Pathologie et thérapeutique générales	RAUZIER.
	Chargé de l'enseignement
	de la clinique médicale.
Clinique obstétricale.	VALLOIS.

Professeurs adjoints: MM. DE ROUVILLE, PUECH, MOURET
Doyen honoraire: M. VIALLETON

Professeurs honoraires: MM. E. BERTIN-SANS (*), GRYNFELTT
M. H. GOT, *Secrétaire honoraire*

Chargés de Cours complémentaires

Clinique ann. des mal. syphil. et cutanées	MM. VEDEL, agrégé.
Clinique annexe des mal. des vieillards.	VIRES, agrégé.
Pathologie externe	LAPEYRE, agr. lib.
Clinique gynécologique.	DE ROUVILLE, prof. adj.
Accouchements.	PUECH, Prof. adj.
Clinique des maladies des voies urinaires	JEANBRAU, agr.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	MOURET, Prof. adj.
Médecine opératoire.	SOUBEYRAN, agrégé.

Agrégés en exercice

MM. GALAVIELLE	MM. SOUBEYRAN	MM. LEENHARDT
VIRES	GUERIN	GAUSSEL
VEDEL	GAGNIERE	RICHE
JEANBRAU	GRYNFELTT Ed.	CABANNES
POUJOL	LAGRIFFOUL.	DERRIEN

M. IZARD, *secrétaire.*

Examineurs de la Thèse

MM. GRASSET (*), <i>président.</i>		POUJOL, <i>agréé.</i>
GRANEL, <i>professeur</i>		DERRIEN, <i>agréé.</i>

La Faculté de Médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les Dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leur auteur; qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE
MONSIEUR LE PROFESSEUR GRASSET

Très respectueux hommage de profonde gratitude pour l'honneur qu'il veut bien me faire aujourd'hui en acceptant la présidence de ma thèse.

MAX. BOUVAIST.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR GRANEL

*En hommage très respectueux et en
reconnaissance de son précieux ensei-
gnement.*

MAX. BOUVAIST.

A MESSIEURS LES PROFESSEURS AGRÉGÉS

POUJOL ET DERRIEN

*Avec l'expresssion de ma très vive
gratitude.*

MAX. BOUVAIST.

A MON PÈRE

*En témoignage de reconnaissance
pour la sollicitude dont il m'a toujours
entouré.*

MAX. BOUVAIST.

AU DOCTEUR ABEL ROLLIN

En souvenir de nos communes études.

MAX. BOUVAIST.

A TOUS MES AMIS

MAX. BOUVAIST.

AVANT-PROPOS

Appelé, au moment de la catastrophe de Courrières, par la Compagnie des Mines de cette localité, en vue d'assister les docteurs Lourties et Minet dans leur service de consultations, nous avons eu l'occasion d'utiliser la phénolphtaléine comme purgatif. Notre attention fut attirée par l'action de cette substance, qui se montrait d'une intensité remarquable. D'autre part, divers articles très documentés, parus à cette époque à ce sujet, venant contrôler les résultats très appréciables que nous obtenions de cette thérapeutique nouvelle, nous encouragèrent à en continuer l'usage. Les occasions ne nous manquèrent d'ailleurs pas, dans les divers remplacements de médecin que nous avons été appelé à faire à diverses reprises depuis deux ans. Chez des cardiaques et des brightiques, à la suite de l'emploi combiné de la théobromine et de la phénolphtaléine, nous avons vu survenir des selles liquides abondantes et sans coliques ; les œdèmes périphériques cédaient même quelquefois à cette médication. Nous l'avons employée systématiquement chez des opérés de la clinique de Nœux-les-Mines, sur les conseils du docteur Lecœuvre, médecin-chef, et nous avons pu apprécier ses avantages sur les divers purgatifs post-opératoires généralement utilisés.

Dès lors, nous résolûmes de faire de l'étude de la phénolphtaléine, l'objet de notre thèse.

A plusieurs reprises, le docteur Herin, chirurgien et chef de laboratoire de la Compagnie des Mines d'Escar-pelles, attira notre attention sur quelques articles publiés par divers auteurs, entre autres par M. Fleig, à ce sujet. Aussi, de retour à Montpellier, n'avons-nous pas hésité à venir trouver ce dernier et à lui demander de nous communiquer quelques résultats de ses observations.. Qu'il nous soit permis ici, de remercier M. Fleig, non seulement de nous avoir communiqué les documents relatifs à ce sujet, mais encore d'avoir attiré notre attention sur un sel soluble de la phénolphtaléine qu'il a isolé chimiquement, la di-sodoquinone phénolphtaléinique ou sodophtalyl (nom chimique abrégé), et qu'il a bien voulu mettre à notre disposition pour l'expérimenter.

Après avoir observé ses excellents résultats chez l'homme au cours de cette année, depuis le mois de novembre, nous avons fait quelques expériences pendant le mois de juillet, concernant tout spécialement le sodophtalyl. C'est le résultat de nos observations cliniques et expérimentales, faites sur la phénolphtaléine et plus particulièrement sur le sodophtalyl que nous nous proposons de synthétiser dans ce modeste travail.

Nous sommes très reconnaissant à M. Fleig de nous avoir permis d'orienter notre sujet dans cette direction, notre intention première n'ayant été tout d'abord que de faire une revue générale sur l'action de la phénolphtaléine.

En terminant, nous nous faisons un devoir de remercier M. le Professeur Grasset, qui a bien voulu accepter la présidence de notre thèse. Nous avons toujours été captivé par l'intérêt puissant de ses savantes leçons, dont nous conserverons toujours le souvenir. A notre Maître, dont la célébrité est à juste titre mondiale, nous expri-

mons notre témoignage de très profonde admiration et l'hommage de notre plus vive gratitude.

Monsieur le Professeur Granel a droit aussi à toute notre reconnaissance pour la bienveillance toute particulière avec laquelle il nous a accueilli au cours de notre scolarité et pour l'enseignement si clair et si documenté dont nous avons profité pendant ces deux dernières années.

Nos remerciements s'adressent aussi à M. le professeur-agrégé Derrien, dont on connaît le vif intérêt qu'il porte aux questions nouvelles et que nous sommes heureux de voir dans notre jury, puisqu'il a l'expérience personnelle de la substance que nous avons étudiée.

A M. le professeur-agrégé Poujol, vont aussi tous nos remerciements, pour avoir bien voulu faire partie de notre jury, la question que nous étudions ne manquant pas d'ailleurs d'intérêt pour le physiologiste.

Que tous nos maîtres de la Faculté de médecine de Montpellier et de Lille, sans oublier MM. les docteurs Lourties, Minet et Herin reçoivent ici l'expression de nos respects et de notre plus vive reconnaissance. C'est grâce à leurs excellents conseils que nous avons pu acquérir la majeure partie de nos connaissances actuelles.

ÉTUDE
D'UN PURGATIF EXCITO-SÉCRÉTOIRE
LA
DISODOQUINONE-PHÉNOLPHTALÉINIQUE
OU SODOPHTALYL
DÉRIVÉ SOLUBLE DE LA PHÉNOLPHTALÉINE.

INTRODUCTION

La phénolphtaléine, dont les propriétés chimiques sont connues depuis longue date, a fait dans ces dernières années l'objet de recherches très intéressantes, au sujet de ses propriétés purgatives.

La découverte des propriétés purgatives de ce corps, faite dans des circonstances tout à fait particulières, par Von Vamossy (1), de Budapest, qui en 1900 fut chargé par le gouvernement hongrois de rechercher si cette substance, très facilement décelable chimiquement, n'avait pas

(1) *Zollan von Vamossy* : Ist Phenolphthalein ein unschädliches Mittel zum Kenntlichmachen von Tresterweinen? *Chemiker-Zeitung*, 1900, XXIV, n° 64.

Egguj hashajtószeröl (a purgórol). Azorvosi hetilap tudomlmgos

d'action nocive et pouvait être mélangée à certains vins dans un but de contrôle au point de vue de leur origine.

C'est ainsi que l'auteur, amené à l'expérimenter sur lui-même, reconnut une action purgative des plus nettes. Contrairement à une opinion souvent rapportée, ce n'est pas le public qui s'aperçut de cet effet spécial ; ces vins aux doses où la phtaléine s'y trouvait, n'auraient pas pu avoir d'action purgative. En 1902, von Vamossy publia, en un mémoire, les résultats détaillés de ses expériences. Depuis cette date, de nombreux travaux relatifs à l'usage clinique de cette substance, ont été entrepris par Korny, à Budapest ; Wenhardt (1), à Berlin ; Unterberg (2), à Vienne ; R. Wernike (3), à Buenos-Ayres, et surtout en 1902 par Tunnicliffe (4), à Londres.

L'étude *pharmacodynamique* proprement dite de la phénolphtaléine a été l'objet de nombreuses recherches parmi

Közleméwgei-Különlengomat. XLVI, Envolfgam 1902, 9 10, sz. (Budapest).

Veber ein neues Abführmittel (Purgen). Therapie der Gegenwart, Mai 1902.

Ist « Purgen » ein schädlicher Abführmittel ? Erwiderung auf den Vortrag des Herrn geheimen Médizinalrates Dr Oskar Schwarz (D. Wochenschr., 1903, n° 1). Münchener medizinischer Wochenschrift, 1903, n° 26.

(1) *Johan Wenhardt* : Ueber Purgen, ein neues Abführmittel. Die Heilkunde, 6^e Jahrg., Heft 5, Mai 1902.

(2) *Unterberg* : Therapie der Gegenwart, mai 1902.

(3) *Robert Wernicke* : Purgen, in Ungarn unter dem Namen Purgo bekannt, neues synthetisches Purgativmittel (Deutsche Vebersetzung). Revista del Centro estudiantes de Medicina (Buenos-Abres), Juin 1904, n° 34.

(4) *F. W. Tunnicliffe* : Synthetic purgatives : the purgative action of dihydroxylophthal-phenone (phenolphtalein, purgen). The british medical Journal, 18 octobre 1902, n° 2181, 1224-1227.

lesquelles celles de Brissemoret, celles de C. Fleig, et plus récemment de MM. Berthoumeau et A. Daguin. Au cours de ses recherches, Fleig a été amené à examiner l'action physiologique et clinique d'un dérivé soluble de la phtaléine ; le disodoquinone phénolphtaléinique ou sodophtalyl, qui a fait l'objet de diverses communications de sa part, présentées par le professeur Armand Gautier à l'Académie des sciences, et par le professeur Pouchet à la Société de thérapeutique, et d'un mémoire détaillé aux Archives internationales de pharmacodynamie et de thérapie, 1908.

Nous nous proposons, au cours de ce travail, de préciser certains points relatifs à l'action purgative du sel soluble, la disodoquinone phénolphtaléinique. Néanmoins, il nous semble logique de synthétiser au début en quelques lignes ce que l'on sait aujourd'hui de l'action purgative de la phénolphtaléine elle-même. Nos divisions sont les suivantes.

PREMIÈRE PARTIE. — *Aperçu synthétique sur l'action purgative de la phénolphtaléine et ses effets secondaires généraux.*

DEUXIÈME PARTIE. — *Recherche d'une action toxique du sodophtalyl ; action purgative ; effets secondaires.*

Chapitre premier. — Recherche d'une action toxique du sodophtalyl chez l'animal et chez l'homme.

Chapitre II. — Absorption, transformations dans l'organisme et élimination du sodophtalyl.

Chapitre III. — Etude de l'action purgative du sodophtalyl et de son mécanisme d'action.

Chapitre IV. — Effets secondaires du sodophtalyl sur les différentes fonctions.

TROISIÈME PARTIE. — *Utilisation thérapeutique du sodophtalyl.*

PREMIÈRE PARTIE

APERÇU SYNTHÉTIQUE SUR L'ACTION PURGATIVE DE LA PHÉNOLPHTALÉINE ET SES EFFETS SECONDAIRES GÉNÉRAUX.

Avant d'entrer dans les détails de l'étude physiologique de la phénolphtaléine, résumons les quelques notions de chimie nécessaires à la compréhension des groupements chimiques ayant trait à son action purgative.

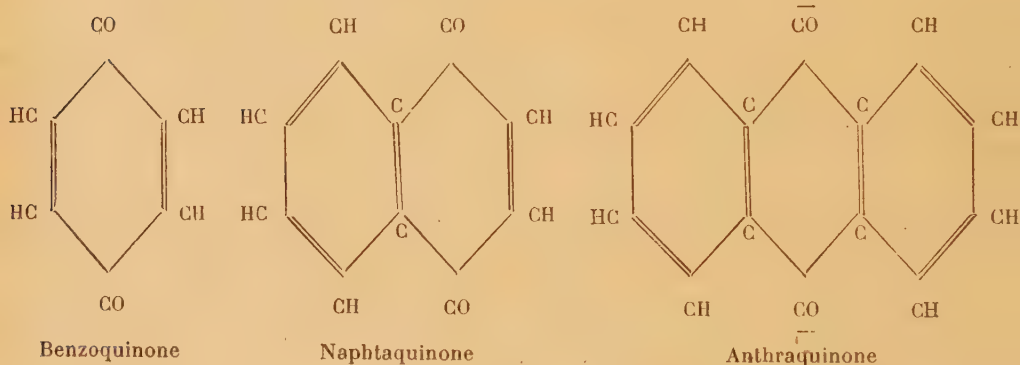
Ces notions sont empruntées, pour une large part, aux publications de Fleig, dont nous mentionnons à la fin de ce travail la bibliographie à ce sujet.

A. — *Aperçu de chimie : groupements chimiques en relation avec l'action purgative.*

On sait que la plupart des purgatifs végétaux doivent leur action à des substances de la nature des *glucosides* et que ces glucosides peuvent donner par décomposition des *dérivés de l'anthraquinone*, substances douées elles-mêmes de propriétés purgatives. L'aloès, le séné, la rhubarbe, sont dans ce cas. L'acide chrysophanique, principe actif de la rhubarbe, a servi de modèle à Vieth (1) pour obtenir *l'anthrapurpurine* qui possède des propriétés pur-

(1) Vieth : Ueber ein synthet. Gewonnenes Abführmittel. Münchner med. Wochenschrift, 1901, n° 30, p. 1381.

gatives. Le noyau anthraquinone apparut alors comme étant le substratum chimique des *purgatifs anthracéniques*. De là à faire rentrer la phtaléine dans ce groupe, il n'y avait qu'un pas, car nous savons qu'elle présente la propriété de se transformer en dérivés de l'anthracène. Mais il revient à Brissemoret (1) le mérite d'avoir démontré que les purgatifs anthracéniques ne sont que des éléments individuels de la famille des corps à fonction *cétone quinonique* et que c'est à ce groupement fonctionnel cétone quinonique qu'est liée la propriété purgative, ce groupement pouvant être fixé indifféremment sur un noyau de benzine, de naphthaline ou d'anthracène : c'est ainsi qu'il montra que la benzoquinone, la naphtha-quinone, l'anthraquinone dont les formules suivent :



(1) *Brissemoret*: Contribution à l'étude des purgatifs organiques. Paris, janvier 1903.

Le groupement fonctionnel eccoproticophore de quelques purgatifs organiques. *C. R. Soc. Biol.*, 10 janvier 1903.

Sur les fonctions chimiques entérésthistiques. *C. R. Soc. Biol.*, 31 mars 1906.

Sur les fonctions chimiques purgatives. *C. R. Soc. Biol.*, 30 nov. 1906.

Sur les cécises quinoniques. *C. R. Soc. Biol.*, 20 avril 1907.

étaient purgatives. La fonction *cétone*, soit à l'état de *quinone proprement dite*, soit à l'état *quinonoïde*, est nettement en relation avec cette action purgative. Or, la phtaléine et ses sels ont nettement une formule quinonoïdique. Aussi, avec Brissemoret, rien de plus logique, que de faire rentrer la *phénolphtaléine* dans le groupe des *purgatifs cétones quinonoïdiques*.

B. — *La phénolphtaléine n'a pas d'action toxique aux doses thérapeutiques.*

La toxicité de la substance est à *peu près nulle* aussi bien chez l'animal que chez l'homme.

Chez l'animal, Von Vamossy montre qu'on peut donner sans danger aux animaux des doses de phénolphtaléine supérieures à 0 gr. 05 par kilogramme, soit en ingestion, soit en injection intra-veineuse (l'injection étant faite en milieu alcoolique, ce corps étant insoluble dans l'eau).

Les expériences de toxicité auxquelles nous nous sommes livré confirment pleinement celles de Zoltan von Vamossy et C. Fleig. Nous avons administré la phtaléine, par la voie gastrique, intra-veineuse, sous-cutanée en solution alcoolique à 4 0/0 et jamais, aux doses thérapeutiques, nous n'avons pu mettre en évidence d'action toxique (chez le lapin).

Chez l'homme. — Von Vamossy l'essaya également sur lui-même aux doses respectives de 1 gramme à 1 gr. 5, sans observer d'autres effets que l'effet purgatif, sans ténesme ni coliques. Nous l'avons nous-même fait administrer chez des opérées de la clinique de gynécologie du professeur de Rouville à la dose de 0 gr. 75 à 1 gramme, sans jamais avoir observé le moindre symptôme d'intoxi-

cation. Cependant *Elmer*, dans le *Medical Record* du 14 novembre 1908, cite un seul cas d'intoxication par la phénolphtaléine relevé par *Best* et provoqué par l'administration d'une dose de 0 gr. 80. Ce cas est jusqu'ici absolument unique à notre connaissance, et il est bien difficile d'affirmer que les accidents étaient bien dus à la phénolphtaléine. Cet accident, selon toutes probabilités, doit être rapporté à des impuretés du produit utilisé.

La faible action toxique de la phénolphtaléine pure est en relation avec son élimination facile et rapide, comme l'on peut s'en rendre compte en examinant l'urine et surtout les matières fécales des malades quelques heures après l'ingestion de doses thérapeutiques. (Cette constatation pour l'urine, n'est pas toujours des plus faciles à faire.) La non-toxicité est aussi en relation avec la stabilité dans l'organisme de la phénolphtaléine.

Nous pouvons donc conclure à la non-toxicité de cette substance employée aux doses thérapeutiques.

C. — *Absorption, transformations dans l'organisme et élimination de la phénolphtaléine.*

L'absorption minime de la phénolphtaléine résulte de ce fait qu'elle est extrêmement peu soluble dans l'eau. Seuls les carbonates neutres ou les alcalis libres peuvent la solubiliser ; or, le milieu de l'intestin grêle n'a qu'une alcalinité faible, due aux bicarbonates qui n'ont aucune action solubilisante.

Aussi n'est-il pas étonnant de trouver 85 pour 100 de la phénolphtaléine ingérée dans les fèces. Par contre, il est très difficile de la déceler dans l'urine, soit en nature, soit sous forme d'un produit de décomposition. D'après Grüber l'urine d'un garçon qui avait pris de la phénol-

phtaléine, se colorait en rouge violet par addition d'alcali, signe de passage de la phtaléine en nature dans l'urine. Il y aurait cependant, sous l'influence de fortes doses de phénolphtaléine, augmentation des dérivés sulfo-conjugués chez les animaux.

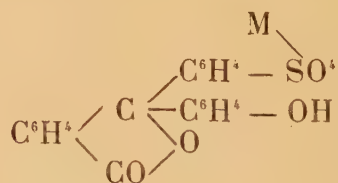
Tunnicliffe a recherché si chez l'homme l'administration de phénolphtaléine amenait une augmentation des sulfates conjugués de l'urine. Il n'a constaté aucune augmentation. Ses résultats, comme il le reconnaît lui-même, ne sont cependant pas à l'abri de toute critique, le régime n'ayant pas été absolument constant pendant toute la durée des observations.

C. Fleig a effectué des recherches de même ordre chez l'homme et chez l'animal en variant de diverses façons les conditions d'expérience, en particulier en recherchant l'influence des doses et des différentes voies d'administration (ingestion, injections sous-cutanées et intra-veineuses).

Chez l'homme, l'ingestion de phtaléine allant jusqu'à 0 gr. 50 n'a jamais permis de déceler cette substance dans l'urine par alcalinisation ; d'autre part, aucune augmentation de sulfo-conjugués n'a été notée. Par contre, l'injection sous-cutanée de 0 gr. 30 a permis à C. Fleig de constater une augmentation du taux des sulfo conjugués (le régime étant constant). La réaction colorée est assez intense pendant les premières heures. L'élimination de phtaléine s'effectue aussi par diverses sécrétions autres que l'urine. C'est ainsi que, à la suite de l'injection sous-cutanée ou intra-veineuse de phtaléine chez l'animal, on obtient la réaction de la phtaléine dans divers produits de sécrétion, tels que la salive, la bile, le suc pancréatique. L'élimination est même si intense dans certains produits d'excrétion comme l'urine et la bile, que la coloration rouge par alcalinisation prise par ces liqui-

des (filtrés et limpides) est infiniment plus accentuée que celle d'une solution aqueuse saturée de phtaléine. Ceci semblerait montrer une action solubilisante de l'urine et de la bile sur la phtaléine très divisée. Certaines expériences viennent d'ailleurs à l'appui de ce fait. Cette action peut être d'ailleurs une action de solubilisation vraie, sans modification chimique de la phtaléine, ou une action de transformation en un dérivé soluble donnant naissance au chromosel par alcalinisation. En 2^e lieu, l'urine et la bile des animaux contiendraient la phtaléine sous deux formes possibles : a) ou partiellement en nature et partiellement sous la forme d'un ou de dérivés solubles incolores, mais donnant la réaction de la phtaléine par addition de soude ; b) ou totalement sous la forme de ces dérivés solubles. Ces dérivés pourraient résulter de la combinaison de la phtaléine avec une base organique (amine, base xantique ou créatinique), ou bien des composés sulfo-conjugués après absorption de phtaléine résultant de la conjugaison de la molécule de phtaléine aux sulfates.

D'après diverses considérations exposées par Fleig, ils pourraient correspondre aux formules suivantes :



Dans ce cas, la coloration par alcalinisation résulterait de la séparation du radical $\text{SO}^+ \leftarrow \text{M}$ du reste de la molécule. L'injection sous-cutanée ou la simple ingestion de phtaléine permet également de retrouver la phtaléine en nature dans le sang. La phénolphtaléine est un composé

très stable, dont la molécule ne se scinde pas dans l'organisme en ses composants, phénol et acide phtalique.

D. — *Action purgative de la phtaléine. Mécanisme de cette action.*

Chez l'homme, la phénolphtaléine présente une action purgative des plus marquées. Il n'en est pas de même chez l'animal, où cette action ne se manifeste que très difficilement, même à la suite de doses très fortes.

Cette substance n'a aucun effet irritant sur les muqueuses du tube digestif, ne provoque, même prise en grande quantité, ni ténésme, ni coliques et n'entraîne que très rarement l'accoutumance.

Plusieurs théories ont été émises pour expliquer le mécanisme de cette action : La théorie de Martinet est anti-physiologique. Elle ramène, en effet, l'action purgative à une action de l'acide oxalique, produit de l'oxydation du noyau phtalique de la phénolphtaléine dédoublée dans la cavité intestinale.

Zoltan von Vamossy attribue l'action purgative à l'afflux d'une grande quantité de liquide dans la cavité intestinale, afflux déterminé par la transformation dans le tube digestif de la phénolphtaléine en chromosel soluble, dont le pouvoir de diffusion est extrêmement faible. Chez l'animal, cette transformation ne se ferait pas, d'où l'absence d'action purgative constatée par les divers expérimentateurs. D'après les nombreux résultats de *l'observation expérimentale et clinique*, la phtaléine, n'agit pas en excitant directement le péristaltisme intestinal, comme nous avons pu nous en rendre compte, sur des segments d'intestin isolés du corps.

A cet effet, nous avons isolé une série d'anses d'intes-

tin grêle de lapin. Après les avoir lavées avec du sérum physiologique à 9 $\frac{0}{100}$ tiède, intus et extra, nous les plongeons dans des solutions nutritives appropriées (sérum complexe d'Hédon et Fleig) (1), saturées de phthaléine en poudre. Un certain nombre de fragments d'intestin étaient uniquement plongés dans le sérum complexe témoin. Or, les mouvements péristaltiques se trouvaient bien moins intenses dans les solutions avec phthaléine que dans le liquide témoin. Si on change une anse intestinale de la solution nutritive dans la même solution additionnée d'une faible proportion de phénolphtaléine, on constate une diminution d'intensité des mouvements péristaltiques.

Cependant, certains expérimentateurs, et tout récemment encore Berthoumeau et Daguin, prétendent que la phénolphtaléine augmente l'amplitude des mouvements péristaltiques. Je cite ce qu'écrivent ces auteurs : « L'influence sur la contractilité a été étudiée par la méthode du tube manométrique, telle que l'a employée le professeur Roger : nous introduisons d'abord, dans le segment isolé (6 centim.) de l'intestin d'un chien, 5 centimètres cubes d'eau salée d'une solution physiologique.

» Nous répétons l'expérience dans des conditions identiques de température avec le même liquide contenant 5 centigrammes de phénolphtaléine.

» Comme le prouve le tracé ci-dessous (2), cette substance augmente l'amplitude des mouvements péristaltiques. Les deux lignes qui correspondent à l'eau salée sont à peu

(1) E. Hédon et C. Fleig : Action des sérums artificiels et du sérum sanguin sur le fonctionnement des organes isolés des mammifères. *Arch. internat. de physiol.*, 1905, III, 95-126.

(2) A notre avis, le tracé que présentent les auteurs est bien peu démonstratif.

près droites ; celles qui se rapportent à la phénolphtaléine présentent des ondulations assez marquées dont chacune correspond à une contraction de la tunique musculaire : *Nous n'obtenions pas en réalité ces contractions aussi nettes à chaque expérience ; DANS LA MAJORITÉ DES CAS (1) on constatait de temps en temps une contraction un peu plus énergique qu'avec l'eau physiologique. »*

Berthoumeau et Daguin semblent donc tirer d'une constatation *exceptionnelle* une loi générale, car, dans leur texte même, nous lisons : « Dans la majorité des cas on constatait de temps en temps une contraction un peu plus énergique qu'avec l'eau physiologique. »

Leurs conclusions n'ont donc *aucune valeur*. D'ailleurs, écrivent ces auteurs : « Nous croyons pouvoir nous ranger à la conclusion de Fleig : « Bien que la phtaléine soit » un *type très net de purgatif excito-sécrétoire*, les mouvements péristaltiques de l'intestin arrivent cependant à » être renforcés, mais consécutivement à l'excitation mécanique produite par la grande masse du liquide sécrété, » il s'agit d'une action secondaire et non causale. »

D'ailleurs cette *faible augmentation des contractions musculaires* concorde bien avec les expériences cliniques qui nous ont montré que la phénolphtaléine ne produisait aucune colique et vraisemblablement aucune excitation de la musculature intestinale.

Expérimentalement Fleig a montré que l'injection de phtaléine dans le duodéno-jéjunum peut produire un certain effet excito-sécrétoire sur l'intestin.

Le mécanisme de l'action purgative de la phtaléine ne relève donc pas d'une action excito-motrice directe.

(1) Souligné par nous.

La phtaléine est donc un type très net de purgatif excito-sécrétoire.

E. — Effets accessoires de la phénolphtaléine sur les diverses fonctions.

Les doses thérapeutiques de phénolphtaléine n'influent aucunement sur la nutrition générale. Cette substance n'a pas d'action irritante sur le rein malade. La phtaléine n'a pas sur le système circulatoire d'influence appréciable. Aucune influence nocive non plus dans la grossesse, les périodes menstruelles, la ménopause.

F. — Emploi thérapeutique de la phénolphtaléine.

On peut dire que la phénolphtaléine n'a comme purgatif aucune contre-indication absolue, puisqu'elle ne fait pas redouter d'effets secondaires nocifs, et qu'elle n'est nullement toxique.

La phénolphtaléine est indiquée dans les constipations relevant surtout d'une insuffisance sécrétoire. Elle constitue un véritable agent de diurèse intestinale et sera particulièrement conseillée, lorsqu'on voudra établir chez les brightiques ou les cardiaques une dérivation intestinale.

La phénolphtaléine peut être administrée sous forme de cachets, de comprimés ou en suspension dans une potion gommeuse.

Chez l'adulte, la dose à administrer varie naturellement suivant les susceptibilités individuelles, suivant l'effet qu'on veut obtenir, laxatif ou purgatif. Ces doses varieront de 0,15 à 0,30-0,40 grammes et bien au-delà. En tout cas on peut sans danger élever les doses de phénolphta

léine (plusieurs granmes), puisque le produit n'est pas toxique.

Chez *les enfants*, l'administration de la phénolphtaléine comme purgatif est particulièrement recommandable : la toxicité nulle, l'absence de saveur, les doses nécessaires très faibles (cinq centigrammes suffisent habituellement) en font un purgatif de choix.

La phtaléine ne provoque de plus qu'une très faible accoutumance.

DEUXIÈME PARTIE

RECHERCHE D'UNE ACTION TOXIQUE DE LA DISODOQUINONE PHENOLPHTALEINIQUE OU SODOPHTALYL.

ACTION PURGATIVE. EFFETS SECONDAIRES.

Nous avons résumé les diverses propriétés de la phénolphtaléine en tant que substance purgative dans la première partie. Nous allons examiner en détail dans cette deuxième partie, l'absorption, l'élimination et les transformations dans l'organisme du sel soluble de la phénolphtaléine ou sodophtalyl, ses effets secondaires, son action purgative.

CHAPITRE PREMIER

RECHERCHE D'UNE ACTION TOXIQUE DU SODOPHTALYL CHEZ L'ANIMAL ET CHEZ L'HOMME

Pour mettre en évidence une action toxique du sodophtalyl, il est nécessaire d'avoir recours à des doses extrêmement élevées. En effet, de nombreuses expériences faites par Fleig, aussi bien chez l'homme que chez l'animal, tendent à démontrer ce fait. Nous avons cherché nous-même à vérifier cette non-toxicité dans les conditions expérimentales suivantes.

Expériences personnelles. Sodophtalyl chez l'animal et chez l'homme. Sa toxicité par divers modes d'administration. — Nous avons administré le sodophtalyl à des cobayes, des lapins et des chiens par les *voies gastrique*, *intra-veineuse* ou *sous-cutanée*, sans pouvoir mettre en évidence d'action toxique qu'avec des doses de cette substance de beaucoup supérieures à celles employées en thérapeutique. Nos doses étaient les suivantes : 2 gr. 50 par kilogramme pour la voie gastrique, de 0 gr. 25 à 1 gramme pour la voie intra-veineuse ; les solutions employées dans les cas d'injection intra-veineuse étaient de 2 0/0, faites dans un sérum physiologique à 7 0/00.

Si l'on injecte dans le système circulatoire des doses massives de sodophtalyl, on observe tout d'abord un ra-

lentissement assez net du rythme cardiaque et respiratoire. L'animal présente ensuite une forte dyspnée et après quelques convulsions meurt. Ces constatations vérifient pleinement les expériences de Fleig.

Chez l'homme, l'injection sous-cutanée de 0 gr. 25 à 0 gr. 60 a été parfaitement bien supportée et n'a eu d'autre résultat que de provoquer une diarrhée assez intense. De même, l'ingestion de doses comprises entre 0,25 à 1 gramme s'est montrée absolument inoffensive et a déterminé la même débâcle intestinale.

Le sodophtalyl, tout comme la phtaléine, malgré sa solubilité, a une toxicité à peu près nulle. Elimination rapide et aisée pas de dédoublement dans l'organisme, telles sont les causes essentielles de cette faible action toxique du sodophtalyl.

CHAPITRE II

ABSORPTION, TRANSFORMATIONS DANS L'ORGANISME ET ÉLIMINATION DU SODOPHTALYL

L'absorption du sodophtalyl est beaucoup plus forte et plus rapide que celle de la phtaléine, les mêmes conditions d'expérience se trouvant réalisées. Son élimination se fait beaucoup plus vite.

Oleig a effectué des recherches dans cet ordre d'idées chez l'homme et chez l'animal, en variant de diverses façons les conditions d'expérience, en particulier en recherchant l'influence des doses et des différentes voies d'administration.

Élimination chez l'animal et chez l'homme du sodophtalyl ingéré. — L'emploi du sodophtalyl est bien plus approprié que celui de la phtaléine elle-même pour montrer l'élimination de cette substance et ses transformations possibles dans l'organisme. L'urine des animaux qui ont ingéré une dose moyenne de sodophtalyl donne de façon très intense la réaction de la phtaléine, tandis que l'urine des animaux qui ont été soumis même à des doses très élevées de phénolphtaléine en nature ne donne qu'une faible réaction. L'augmentation des sulfo-conjugués y est beaucoup plus manifeste dans cette dernière.

Expérience. — Trois lapins de 2 kilog. 800, 2 kilog. 870, 3 kilog. 250 reçoivent dans l'estomac au moyen d'une sonde œsophagienne chacun 1 gramme de sodophthalyl en solution à 30/0. On les met chacun dans une cage pour recueillir les urines.

Dix heures après on examine les urines des bœufs et on y obtient par addition de soude une *forte réaction colorée*. L'urine retirée alors de la vessie par cathétérisme donne une réaction aussi intense.

Huit jours plus tard, les mêmes animaux, qui n'ont subi que des variations de poids insignifiantes, reçoivent respectivement par la même voie, 3 gr., 4 gr. et 6 grammes de phénolphthaléine en suspension dans un peu d'eau additionnée de gomme arabique. Dix heures plus tard, les urines recueillies et additionnées d'alcali ne donnent qu'une *très faible coloration rose*. Cette même réaction se maintient pendant les 4 jours suivants, tandis que dans le cas de phthaléine ingérée la réaction colorée avait disparu à la fin du deuxième jour. *A remarquer que dans le cas de la phthaléine, les lapins n'ont eu que peu de diarrhée et dans le cas du sodophthalyl une diarrhée très accentuée.*

Chez l'homme, l'ingestion de 0 gr. 20 à 0 gr. 40 de sodophthalyl ne donne que rarement la réaction de la phthaléine dans l'urine.

Nous plaçant dans les mêmes conditions d'expérience, nous avons pleinement vérifié les conclusions de Fleig en ce qui concerne l'élimination du sodophthalyl en ingestion chez l'animal et chez l'homme. Nous avons, d'autre part, étudié l'élimination de cette substance chez l'animal et chez l'homme, mais après injection sous-cutanée ou intraveineuse.

Élimination du sodophthalyl injecté, chez l'animal. — Chez un chien de 14 k. 200, 20 minutes après l'injection sous-cutanée de 0 gr. 30 de sodophthalyl par kilogramme d'animal, l'élimination commence à se faire dans l'urine : l'urine est incolore, mais l'addition de soude lui donne une belle coloration rose. Pendant les premières heures qui

ont suivi l'injection sous-cutanée, la réaction augmente et va en s'atténuant graduellement pour ne plus apparaître au bout du troisième jour. L'injection sous-cutanée de sodophtalyl a toujours été suivie d'une augmentation nette des sulfates conjugués. C'est cependant un fait sur lequel nous ne pouvons fournir aucune opinion personnelle.

Elimination du sodophtalyl injecté, chez l'homme. — L'injection sous-cutanée, que nous avons pratiquée chez divers individus (dans nos remplacements de médecin) et sur nous-même, en solution à 4 0/0 dans du sérum physiologique à la dose de 0 gr. 20, amène une élimination rapide. La réaction colorée caractéristique apparaît, un quart d'heure à une heure après l'injection. De même que chez l'animal, cette réaction, assez intense pendant les premières heures, va en diminuant progressivement d'intensité.

Que le sodophtalyl soit pris en ingestion ou en injections sous-cutanée ou intra-veineuse, on retrouve cette substance dans les fèces (mais surtout dans le premier cas).

Conclusions. — Des diverses recherches que nous venons de résumer, nous pouvons conclure avec Fleig que, soit chez l'animal, soit chez l'homme : 1° le sodophtalyl, s'il est ingéré en assez grande quantité, est pour une minime part absorbé et s'élimine par l'urine en provoquant le plus souvent d'après Fleig une augmentation du taux des sulfates conjugués ; la plus grande partie est simplement jetée par les matières fécales ; s'il est injecté sous la peau ou dans le sang, son élimination par l'urine est beaucoup plus active ; 2° le sodophtalyl, ingéré ou injecté, est absorbé dans de plus grandes proportions et éliminé plus

rapidement que la phtaléine et provoque plus facilement l'augmentation des dérivés sulfo-conjugués.

L'élimination facile et rapide du sodophtalyl injecté sous la peau et sa non-toxicité ont amené C. Fleig à utiliser ce composé pour l'étude de la perméabilité rénale.

Elimination du sodophtalyl par diverses sécrétions autres que l'urine. — A la suite de l'injection sous-cutanée de sodophtalyl, chez des animaux fistulisés, nous avons pu retrouver la réaction du sodophtalyl dans la salive et le suc intestinal.

Expérience. — Chien 12 k. 300, chloralosé. Fistule du Wirsung et cholédoque après ligature du cystique ; fistule du canal de Warton. (Chien qui venait d'être utilisé par M. Fleig pour des expériences d'une autre nature sur les sécrétions digestives.) Isolement d'une anse jéjunale pour recueillir le suc intestinal (ligature à un bout, canule fixée à l'autre bout).

A 6 heures, on injecte 1 gr. 25 de sodophtalyl en solution à 40/0 dans du sérum physiologique : accélération légère de la sécrétion biliaire et pancréatique.

A 6 h. 30, on ajoute de la soude à chaque échantillon de suc ; la salive donne une coloration rose très marquée, le suc pancréatique une faible coloration. Quant à la bile et au suc intestinal, la première donne une très forte coloration rouge, le second une réaction faiblement colorée.

Dans tous les cas, l'urine et la bile des animaux qui ont reçu des injections intra-veineuses de doses assez fortes de sodophtalyl contiendraient, d'après Fleig, la phtaléine sous deux états possibles : « a) ou partiellement en nature et partiellement sous la forme d'un ou de dérivés solubles incolores, mais donnant la réaction de la phta-

léine par addition de soude ; b) ou totalement sous la forme de ces dérivés solubles. »

Absence de dédoublement du sodophtalyl dans l'organisme. — Le sodophtalyl est une substance très stable, qui ne se dédouble pas dans l'organisme en ses éléments.

Nous avons recherché si divers liquides organiques et les sucs intestinaux pouvaient déterminer cette décomposition. L'intensité de la réaction colorante obtenue par addition de soude ne s'est pas montrée diminuée, après un temps de contact plus ou moins long des sucs intestinaux ou du sang avec le sodophtalyl.

Expérience. — Nous ajoutons à 100 grammes de contenu intestinal d'un cobaye, 500 c. c. d'une solution de sodophtalyl à 0 gr. 15 0/0 ; cette solution est complètement et rapidement décolorée.

On prélève alors un échantillon de 50 c. c. auquel on ajoute de la soude jusqu'à ce que la coloration rouge soit revenue à son maximum d'intensité ; l'albumine est coagulée par addition de 50 c. c. d'alcool à 90°. On dépigmente par addition de 10 grammes de noir animal, on filtre et on garde la solution, limpide et d'un beau rouge, comme témoin colorimétrique.

Nous plaçons alors à l'étuve à 45° le mélange primitif : 20 heures après on place dans ce mélange un nouvel échantillon de 50 c. c., qu'on traite exactement comme le précédent. Au colorimètre, la comparaison avec l'étalon ne montre aucune différence.

Nous n'avons jamais observé, dans aucun cas, une diminution d'intensité de la réaction colorante.

D'autre part, nous avons, sur les conseils de M. Fleig, examiné si la phénolphthaléine et le sodophtalyl subissaient

une transformation en circulation artificielle dans le foie, le rein, l'intestin (anse jéjunale excisée). La méthode consistait à faire repasser plusieurs fois à travers les vaisseaux de ces organes séparés du corps, pendant un temps variant de 15 minutes à une heure, un liquide nutritif approprié (liquide de Locke, liquide d'Hédon et Fleig) additionné de proportions diverses de sodophthalyl ou de phénolphtaléine. On comparait, au début et à la fin de l'expérience, la teneur en phtaléine du liquide nutritif (alcalinisé) par la méthode colorimétrique et on pouvait ainsi conclure si une certaine quantité de la substance avait été dédoublée.

Dans le cas d'un liquide hématique, on faisait l'examen colorimétrique sur le sérum obtenu après centrifugation. On rejetait le liquide de lavage passé à travers l'organe pendant les cinq premières minutes, afin d'éviter sa dilution, et, en conséquence, la diminution de sa teneur en phtaléine par le sang restant dans l'organe ; à partir de ce moment seulement, on faisait repasser par l'artère afférente le liquide sorti par les veines. Lorsque le liquide était constitué par un sérum artificiel, on l'additionnait de sodophthalyl. Les expériences étaient faites à la température de 38 à 39 degrés, sur des organes de chien. Dans le cas du rein, lorsqu'on ajoutait au liquide nutritif du nitrate de soude pour permettre la diurèse, il passait une petite quantité de sodophthalyl dans le liquide d'excrétion urinaire, décelable par simple alcalinisation. Dans ces conditions, le liquide sortant de la veine à la fin de l'expérience était, au colorimètre, un peu moins coloré que le témoin initial. On doit donc conclure que la phénolphtaléine et son sel soluble, le sodophthalyl, ne se dédoublent pas dans l'organisme.

Recherche du sodophtalyl dans le sang. — L'élimination facile du dérivé soluble de la phtaléine, ou sodophtalyl, dans l'urine, a amené Fleig à rechercher si l'on pourrait déceler sa présence dans le sang. Jamais l'auteur n'a pu déceler cette présence de la phtaléine dans le sang, lorsque la phtaléine est donnée par voie gastrique, bien que la réaction colorée se montre très nettement dans l'urine. C'est que l'absorption de la phtaléine est très faible. Par contre, le sodophtalyl, donné en ingestion dans les mêmes proportions que la phénolphtaléine, donne dans le sérum sanguin, par addition de soude, une réaction colorée des plus nettes. L'expérience suivante, empruntée à Fleig, montre combien l'absorption de cette substance est rapide et son élimination facile :

Lapin, 2.950 gram. Injection intra-stomacale de 1 gr. 20 de sodophtalyl en solution à 4 p. 100.

2 heures, 3 heures et 5 heures après l'injection, on retire par une artériole des échantillons de sang qu'on centrifuge pour obtenir le sérum.

L'addition de quantités progressives de soude au sérum ne donne aucune coloration rose.

Le lendemain, 12 heures après l'injection, on fait une nouvelle prise de sang : le sérum donne très nettement la réaction colorée.

40 heures après, un nouvel échantillon de sang ne donne plus la réaction.

L'urine de lapin, qui donnait, le jour et le lendemain de l'injection, une réaction très intense, ne contenait plus trace de phtaléine 48 heures après l'injection.

L'absorption et l'élimination du sodophtalyl se font très rapidement.

Nous ne faisons donc que confirmer les conclusions de Fleig à ce sujet.

CHAPITRE III

ÉTUDE DE L'ACTION PURGATIVE DU SODOPHTALYL ET DE SON MÉCANISME

A. ACTION PURGATIVE DU SODOPHTALYL. — Les mêmes effets purgatifs qu'on observe avec la phtaléine peuvent s'obtenir encore avec le sodophtalyl. Mais dans ce dernier cas, avec des doses moindres.

Nous avons, dans de nombreuses observations, comparé chez les mêmes individus, l'intensité de l'action des deux produits (phénolphtaléine et sodophtalyl) : à doses égales, le sel soluble, sodophtalyl, amène des évacuations beaucoup plus abondantes ; de plus, la limite de la quantité minima nécessaire à produire un effet est plus basse pour le sodophtalyl que pour la phtaléine en nature. Une dose de 0 gr. 10 de sodophtalyl est souvent suffisante à amener une ou deux selles ; au contraire, avec la phtaléine, il est rare que 0 gr. 10 aient une action.

L'administration du sodophtalyl comme purgatif peut se faire, soit en poudre, soit sous forme de cachets ou de capsules kératinisées, afin de ne permettre la libération du sodophtalyl que dans le milieu intestinal. Dans ces dernières conditions, il agit toujours à doses plus faibles et plus efficacement.

Lorsque le sodophtalyl est administré en poudre, sous enveloppe protectrice, il se décompose et la phtaléine en

nature se précipite partiellement ou en totalité, suivant l'acidité du milieu. Dans ces conditions, ce n'est plus le sodophtalyl qui va agir dans l'intestin, mais en partie ce dérivé et en partie la phtaléine libre. Le sodophtalyl, administré sous la forme de capsules kératinisées, se décompose bien dans l'intestin, mais très faiblement. Une minime partie est d'abord décomposée avec libération de la phtaléine, mais il reste pendant longtemps un excès de sodophtalyl qui réalise une condition excellente pour obtenir une action purgative maxima.

Aussi, l'emploi du dérivé soluble de phtaléine, la disodoquinone phénolphtaléinique, ou sodophtalyl, nous paraît bien préférable à celui de la phénolphtaléine en nature.

Action purgative du sodophtalyl en injection sous-cutanée. — Le sodophtalyl injecté sous la peau a une action purgative. Il est utile de souligner ici cette action purgative par voie hypodermique, attendu qu'*Auger*, après avoir parlé de la phtaléine dans une conférence à la Société chimique de Paris (18 novembre 1902), termine en disant « que l'on recherche, sans succès jusqu'ici, un purgatif qui puisse agir par cette voie ». Cette action purgative a été bien mise en évidence par Fleig : « L'injection sous-cutanée de 0 gr. 15 à 0 gr. 30 de sodophtalyl a une action purgative extrêmement intéressante, dont l'utilisation rendrait service dans de nombreux cas où il y a quelque inconvénient à donner une médication par la voie stomacale. Par cette voie d'administration, d'ailleurs, l'effet produit est moins brusque que par la voie gastrique, et les selles sont facilement régularisées pendant plusieurs jours consécutifs. Les essais que nous avons entrepris à ce point de vue ont été faits dans la

clinique médicale du professeur Carrieu et dans la clinique chirurgicale (Gynécologie), du professeur de Rouville. »

B. MÉCANISME DE L'ACTION PURGATIVE. — De nombreuses théories ont été émises pour expliquer le mode d'action de la phtaléine. Elles pourraient s'appliquer au sodophtalyl. Nous allons les examiner et voir ce qu'il faut en retenir, après les avoir discutées.

Théorie de Von Vamossy. — D'après Vamossy, la phtaléine agirait par suite de sa transformation dans l'intestin en chromosel soluble, dont le pouvoir de diffusion, extrêmement faible (d'après les expériences *in vitro*), aurait pour conséquence la production dans la cavité intestinale d'une très forte pression osmotique et l'attraction de grandes masses de liquide. « Cette théorie ne nous paraît pas admissible, écrit Fleig, car nous avons vérifié que ce sel, même chez l'homme, ne se forme pas au contact des liquides intestinaux. Elle serait plus acceptable si l'on accordait, après vérification, le faible pouvoir de diffusion à la phtaléine elle-même, partiellement soluble à la faveur du suc intestinal. »

Pour vérifier cette nouvelle théorie, il y aurait lieu de refaire les expériences de Von Vamossy sur des fragments d'intestin, non plus avec la solution de chromosel artificiellement préparé, mais avec un mélange de sucs intestinaux et de phtaléine en nature. Ces expériences devraient être faites comparativement avec les liquides intestinaux de l'homme et avec ceux des animaux, pour voir si elles peuvent expliquer la différence d'action dans les deux groupes.

Théorie de Brissemoret sur le mode d'action des imines quinoniques. — La phénolphtaléine, au contact des liquides alcalins de l'intestin, subit une transformation moléculaire qui a pour but de faire passer la phtaléine lactone incolore à l'état de quinone colorée. Brissemoret fait alors un rapprochement entre la phénolphtaléine et la résorufine et de certaines imines quinoniques, qui purgeraient par action excito-sécrétoire sur l'intestin.

Voici ce qu'il dit à ce sujet sur le mode d'action des imines quinoniques : « Pour élucider le mécanisme de leur action élémentaire, des examens de muqueuse intestinale ont été pratiqués : a) au niveau d'une anse ayant contenu 15 cc. de solution de chlorure de sodium à 7 p. 1000 ; b) au niveau d'une anse ayant contenu le même volume de solution salée additionnée de 0 gr. 75 de l'imine à expérimenter ; c) en une zone indemne.

» Ces examens ont montré que le nombre des cellules caliciformes de la portion de l'intestin soumise à l'action de l'imine devenait inférieur à celui qu'on observait dans les autres portions du tube digestif ; parallèlement à cette diminution de calices, tout le revêtement épithélial était constitué par des cellules cylindriques ; il est donc légitime de conclure que le contact des imines précédentes a déterminé la décharge des cellules caliciformes, partant une exosmose par l'intermédiaire des cellules de revêtement. Au moment où les fragments de muqueuse ont été prélevés et fixés, la plupart des glandes à mucus avaient déversé leur contenu et la sécrétion intestinale était en partie épuisée momentanément. »

Théorie de A. Martinet. — Martinet (1) a donné

(1) *Alfred Martinet* : Le principe dit du salol en pharmacodynamie. *Presse Médicale*, 18 sept. 1907, p. 595

récemment une explication de l'action purgative de la phénolphtaléine. Cette tentative de démonstration se trouve même en désaccord absolu avec diverses données expérimentales, de telle sorte que le mécanisme de cette action est à démontrer tout entier. « Peu soluble dans l'eau, dit cet auteur, la phénolphtaléine ne se dédouble dans l'intestin et n'agit en conséquence... qu'à la faveur de la saponification pancréato-intestinale ; en fait, nous l'avons vue inactive dans les insuffisances pancréato-intestinales... Le mécanisme intime de l'action laxative n'est pas encore parfaitement élucidé ; toutefois, il est vraisemblable qu'il est le suivant : il y a formation dans l'intestin de phénol

et d'acide phtalique $\text{C}^6\text{H}_4 \begin{matrix} \swarrow \text{CO}^2\text{H} \\ \searrow \text{CO}^2\text{H} \end{matrix}$; l'acide phtalique

est à peu près certainement l'agent laxato-purgatif ; c'est, en effet, une des rares substances à noyau cyclique, qui soit détruite dans l'organisme avec formation d'acide

oxalique $\begin{matrix} \text{CO}^2\text{H} \\ | \\ \text{C} \\ | \\ \text{CO}^2\text{H} \end{matrix}$. Or, l'acide oxalique (sel d'oseille), jouit

précisément de propriétés purgatives bien connues. »

La première objection à faire à cette théorie, c'est que jusqu'ici, rien n'est venu démontrer le dédoublement de la phénolphtaléine dans l'intestin en acide phtalique et phénol. Nous avons indiqué au début de notre sujet que la phénolphtaléine et le sodophtalyl étaient des substances très stables, qui ne se dédoublent pas dans l'organisme en leurs éléments. Quant à l'absence de l'action purgative alléguée par Martinet dans les cas d'insuffisance pancréato-intestinale, elle peut aussi bien relever d'une diminution d'excitabilité de l'élément histo-physiologique de la muqueuse de l'intestin sur lequel agit normalement la phtaléine elle-même et ne prouve nullement l'existence

de son dédoublement dans une cavité intestinale normale.

La démonstration de la destruction dans l'organisme de l'acide phthalique n'est point faite, et en particulier la formation d'acide oxalique qui en résulterait, n'est pas démontrée.

Mosso, Pribram ont montré, au contraire, que, après injection d'acide phthalique, celui-ci est éliminé en totalité dans l'urine.

La théorie de Martinet, relative au mode d'action de la phénolphthaléine, nous paraît en totalité inadmissible et non-applicable, en conséquence, au sodophthalyl.

Le sodophthalyl agit-il en augmentant les contractions intestinales, ou par un mécanisme excito-sécrétoire ?

1° *Recherche d'une action du sodophthalyl sur le péristaltisme.* — *A priori*, déjà, on doit rejeter l'hypothèse d'une pareille action, puisque l'administration de doses assez élevées de sodophthalyl ne produit jamais de coliques.

D'autre part, nous sommes immédiatement séduits par la théorie d'un mécanisme excito-sécrétoire, du fait même de l'élimination d'une grande masse de liquide.

L'influence sur la contractilité est d'ailleurs mise en évidence par les expériences suivantes : Nous plongeons un certain nombre de fragments d'intestin dans des solutions nutritives appropriées et dans les mêmes solutions additionnées de sodophthalyl. La solution nutritive utilisée était celle d'Hédon et Fleig, et qui répond à la formule suivante : NaCl 6 ; KCl 0,3 ; CaCl 0,1 ; So^4Mg 0,3 ; Po^4HNa^2 0,50 ; Co^3NaH 1,5 ; glucose 1 ; eau distillée q. s. pour 1000 cc. ; oxygène à saturation. Nous avons, dans tous les cas, observé une diminution d'intensité, ou même un arrêt lorsqu'on change une anse intestinale de lapin de

la solution nutritive dans la même solution additionnée d'une faible proportion de sodophthalyl.

Fleig a même eu l'occasion de faire cette expérience sur un fragment d'intestin grêle excisé chez l'homme au cours d'une opération chirurgicale, la même action inhibitrice s'est manifestée.

Le mécanisme de l'action purgative du sodophthalyl ne relève donc pas d'une action sur le péristaltisme intestinal.

2° *Recherche d'une action excito-sécrétoire.* — Ici encore, nous ne pouvons que confirmer les recherches faites par Fleig. Nous nous sommes placés dans les mêmes conditions d'expérience, et avons recherché, chez le lapin et le chien, l'effet qu'elle pourrait avoir sur les sécrétions digestives. Nous citons ici une expérience, faite sur le chien par Fleig, et qui nous paraît assez démonstrative, vu la faible action purgative du sodophthalyl chez le chien, action infiniment plus active chez l'homme.

Chien, 15 kilos, chloralosé à 0 gr. 08 par K. ; ligature d'une anse intestinale à une de ses extrémités ; à l'autre extrémité, nous plaçons un tube de verre, véritable tube manométrique, destiné à faciliter l'écoulement du liquide de l'aine, à éviter l'accumulation du produit de diurèse intestinale, qui déterminerait un excès de pression dans ce fragment d'intestin et amènerait, par un mécanisme inhibiteur, l'arrêt de la sécrétion intestinale. Après avoir bien lavé l'anse à l'eau salée tiède, nous injectons par le tube 25 cc. d'une solution de sodophthalyl, et maintenons ce tube de verre légèrement oblique, de façon à éviter l'écoulement du liquide. Une heure après l'injection, on retire la totalité du liquide de l'anse, qui

se trouve égale à 35 cc. Il y a donc eu une faible sécrétion intestinale.

Qu'il nous soit permis ici de critiquer certains points de technique de Berthoumeau et Daguin, se rapportant à une de leurs expériences relatives à la recherche du mécanisme excito-sécrétoire de la phénolphthaléine. Ces auteurs disent : « Nous avons opéré sur l'intestin grêle du lapin ; nous séquestrions, à l'aide de deux ligatures, deux anses d'égale longueur (six centimètres), et nous faisons pénétrer, avec la seringue de Roux, armée d'une canule piquante, dans l'une 10 cm. 3 d'eau salée à 9 p. 1000, et dans l'autre 10 cm. 3 de la même solution, tenant en suspension cinq centigrammes de phtaléine. *Un quart d'heure après cette opération, nous recueillons le liquide contenu dans les segments intestinaux.* » Cette technique est tout à fait défectueuse. En effet, que va-t-il se produire si nous lions, comme le font les auteurs, une anse intestinale à ses deux extrémités, et que nous y injectons un liquide excito-sécréteur ? Il y aura, par suite de l'accumulation du liquide dans l'anse, distension de cette dernière et réabsorption d'une partie du liquide par un mécanisme de régulation osmotique. Il y aura, d'autre part, inhibition et arrêt de la sécrétion ; tout comme la ligature de l'urètre, amenant la distension de la vessie, provoque l'arrêt de la sécrétion rénale. Notre technique nous semble donc préférable.

Fleig a, d'autre part, noté, quoique de façon constante, à la suite d'injection intraveineuse expérimentale de sodophthalyl, une faible augmentation *des sécrétions biliaires, pancréatiques.*

S'il est permis de tirer de ces expériences une conclusion applicable à l'homme, chez qui l'effet purgatif est infiniment plus actif que chez l'animal, on peut dire que

chez l'homme le sodophhtalyl doit agir par excitation des sécrétions du foie, du pancréas, et *surtout de l'intestin.*

Cette action excito-sécrétoire est-elle directe, réflexe? —
Cette action excito-sécrétoire nous paraît être surtout directe, mais aussi partiellement réflexe, comme le démontre l'injection hypodermique de sodophhtalyl, qui a une action purgative à distance.

Nous concluerons donc que le sodophhtalyl agit par un mécanisme excito-sécrétoire, soit surtout par action directe sur la muqueuse intestinale, soit en partie par action réflexe.

CHAPITRE IV

EFFETS SECONDAIRES DU SODOPHTALYL SUR LES DIVERSES FONCTIONS

Les effets secondaires produits par le sodophtalyl sur les diverses fonctions et systèmes organiques sont faibles ou insignifiants, et en tous cas ne sont jamais la manifestation d'une action nuisible ou toxique, si l'on ne dépasse pas les doses thérapeutiquement actives. Si l'on en juge par l'analyse des principaux composés de l'urine, ces doses thérapeutiques n'ont aucune action sur les fonctions d'assimilation et de désassimilation.

Nous avons obtenu, à la suite d'injection intra-veineuse de doses assez élevées de sodophtalyl (0 gr. 25 à 3 gr. pour un lapin de poids moyen), une diurèse assez intense, l'élimination de sodophtalyl se faisant, nous l'avons vu, avec la plus grande facilité. Mais, cliniquement, la diurèse ne paraît pas être influencée. De même que pour la phtaléine, il est un fait dont nous avons pu rendre compte : c'est l'innocuité absolue de l'administration du sodophtalyl dans les néphrites de diverse nature. Une longue expérience a déjà démontré que la phtaléine n'a aucune action *irritante sur le rein malade*, contrairement à ce qui a lieu pour un grand nombre de purgatifs végétaux (aloès, coloquinte, colocynthine, etc., etc.). Notre expérience ne fait que confirmer les conclusions de nombreux auteurs

(Tuncliffe, Unterberg, Mendelson, Muncorvo Filho, Blum, Fleig, L. Munk et bien d'autres), qui affirment que la phénolphtaléine n'avait pas la moindre action nocive dans les affections rénales et vésicales de diverse nature. Il en est absolument de même du sodophtalyl.

Cette substance n'a pas sur le système circulatoire d'influence appréciable ; elle peut donc être employée sans crainte chez les cardiaques.

Elle n'a non plus aucune influence nocive dans la grossesse, les périodes menstruelles, la ménopause ; elle ne congestionne pas les organes du petit bassin.

TROISIÈME PARTIE

UTILISATION THÉRAPEUTIQUE DU SODOPHTALYL

A. *Indications.* — D'après les quelques données que nous venons d'exposer, il nous est permis de conclure que le sodophtalyl a, comme purgatif organique, de très nombreuses indications, et jamais de contre-indications absolues.

Bien que le sodophtalyl agisse suivant un mécanisme excito-sécrétoire, il peut cependant être utilisé avec succès dans la plupart des cas de constipation, même lorsque cette dernière relève, non d'une insuffisance sécrétoire, mais d'une parésie de la musculature intestinale. La diurèse intestinale est, en effet, si abondante sous l'influence du sodophtalyl qu'il exerce secondairement, nous l'avons vu, une action sur les muscles parésiés, en provoquant leur contraction, favorisant ainsi la progression du contenu intestinal.

Dans la constipation chronique, dans les constipations qui accompagnent les diverses affections digestives, ulcères de l'estomac, etc., ou qui suivent la fièvre typhoïde, au cours de certaines affections chirurgicales (appendicite), et surtout gynécologiques (salpingites, fibromes, kystes ovariens), où la paresse intestinale est fréquente, il en est de même. Les lésions rénales et cardiaques, nous l'avons dit, ne constituent nullement une contre-indica-

tion. Pendant la grossesse même, le sodophtalyl nous paraît être le purgatif de choix, étant données son innocuité sur le rein et la facilité avec laquelle il est supporté.

Chez les enfants, l'administration du sodophtalyl comme purgatif, est particulièrement recommandable : les doses nécessaires très faibles, et, comme nous l'avons vu, la toxicité nulle, en font un purgatif préférable même au calomel, qui détermine souvent de fortes coliques et peut être toxique dans certains cas.

Le sodophtalyl nous paraît parfaitement indiqué comme purgatif post-opératoire, après certaines opérations ayant porté sur les organes de l'abdomen ou du petit bassin, dans le but d'éviter des contractions trop violentes de l'intestin. Le calomel, administré habituellement dans ces conditions, agit comme purgatif de par sa toxicité, tout comme les divers anesthésiques connus, et notamment le chloroforme, agissent de par leur toxicité comme anesthésiques ; il provoque, d'autre part, des *contractions assez fortes de la musculature de l'intestin*, d'où coliques souvent intenses. Rien de tel avec le sodophtalyl, qui n'a aucune action toxique, même à des doses très élevées, qui n'a et qui agit efficacement par un *mécanisme à peu près exclusivement excito-sécrétoire direct sur l'intestin*.

Le sodophtalyl ne provoque pas d'*accoutumance*, et ne rend pas, comme bon nombre de purgatifs (en particulier les purgatifs salins) la constipation plus opiniâtre ; après son administration, le constipé va régulièrement à la garde-robe et les selles restent molles.

B. Mode d'administration et posologie du sodophtalyl.

— Le sodophtalyl peut se donner sous forme de poudre, en cachets, ou mieux encore, sous enveloppe kératinisée.

ou en solution dans l'eau salée dans le cas d'injection sous-cutanée.

1° *Chez l'adulte*, la dose à donner varie suivant les susceptibilités individuelles en relations avec les habitudes intestinales antérieures ; elle doit être en particulier plus élevée chez les malades alités ou les individus sédentaires que chez ceux qui se lèvent et se livrent à un exercice physique modéré. Il en est de même souvent chez les individus de forte corpulence, qui exigent des doses beaucoup plus fortes que les sujets faibles, amaigris ; de même encore chez les neurasthéniques, dans le cas d'entéroptose en général, ou de réplétion exagérée de l'intestin, chez les végétariens, ou après l'abus des drastiques.

En tout cas, on peut sans danger aucun porter très haut les doses (plusieurs grammes), puisque le produit n'est pas toxique. Nous l'avons fait dans plusieurs cas. Chez l'adulte, pour avoir *un effet purgatif net*, il faut au minimum 0 gr. 20.

2° *Chez l'enfant*, cinq centigrammes suffisent habituellement. Chez des nourrissons âgés de quelques jours, on peut donner deux à trois centigrammes. Il est fort probable, d'ailleurs, qu'on pourrait, sans inconvénient, administrer des doses plus élevées.

Pour avoir un effet purgatif en injection sous-cutanée, on utilise une solution de sodophthalyl à 3 p. 100 dans l'eau salée, à la dose de 0,20 grammes à 0,30 grammes. On peut d'ailleurs injecter des doses infiniment plus élevées.

Nous ne saurions trop insister, en terminant ces quelques lignes relatives à l'action purgative du sodophthalyl, sur ce fait, particulièrement remarquable dans l'action du sodophthalyl, *que l'effet ne cesse pas à la suite de l'utilisation prolongée* ; l'accoutumance se fait beaucoup moins

facilement qu'avec les autres purgatifs, et la médication peut être employée indéfiniment tous les deux ou trois jours, sans qu'on soit obligé, par la suite, d'élever les doses. D'autre part, l'afflux d'une grande quantité de liquide dans la cavité de l'intestin, résultat de l'action excito-sécrétoire, constitue une sorte de *saignée séreuse*. Le sodophtalyl réalise à ce point de vue un véritable agent de *diurèse intestinale*, qui sera particulièrement conseillé lorsqu'on voudra établir une dérivation intestinale (suppléance rénale) chez les cardiaques ou les brightiques.

Enfin, un dernier avantage de ce mécanisme excito-sécrétoire du sodophtalyl réside dans ce fait : que la masse si abondante d'eau sécrétée favorise l'élimination des parasites intestinaux, sans déterminer leur fragmentation, puisque le sodophtalyl n'a pas d'action appréciable sur les contractions péristaltiques. Il favorisera donc le *balayage de ces parasites en totalité*, ce qui n'exclut d'ailleurs pas l'usage de médicaments spéciaux destinés à les désinsérer de la muqueuse intestinale.

RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS

En nous basant sur des expériences indiscutables et en ne tenant compte que des résultats bien établis, nous pouvons tirer de cette étude les conclusions suivantes :

I. — PHÉNOLPHTALÉINE

1° La phénolphtaléine n'a pas *d'action toxique*, même à hautes doses.

2° La plus grande partie de cette substance donnée par la voie gastrique passe *en nature dans les fèces* (85 p. 100). Ce n'est en général qu'à la suite de l'ingestion de fortes doses qu'elle peut passer dans l'urine, où on la décèle par addition de soude ; elle détermine une légère augmentation du taux des sulfo-conjugués.

L'urine et la bile ont une *action solubilisante* sur la phtaléine très divisée, — action solubilisante vraie, sans modification chimique, ou action de transformation en un dérivé soluble, qui donnerait la réaction de la phtaléine par addition de soude.

La phénolphtaléine ne se scinde pas dans les divers liquides organiques en ses éléments (phénol, acide phtalique).

3° La phénolphtaléine exerce une *action purgative*. Elle

agit par contact direct, en augmentant fortement la sécrétion intestinale ; secondairement, les contractions péristaltiques de l'intestin peuvent être renforcées par la grande masse de liquide sécrétée. La phénolphtaléine est donc nettement un purgatif excito-sécrétoire.

4° Les doses thérapeutiques de phénolphtaléine n'influent aucunement sur la nutrition générale. En dehors de son action intestinale, elle ne provoque pas de modification notable des autres fonctions, en particulier de la circulation, de la sécrétion rénale et de la digestion.

5° La phénolphtaléine sera ordonnée dans les cas de constipation. Chez l'adulte, elle exerce une action purgative à la dose de 0 gr. 30 à 0 gr. 80, et laxative à la dose de 0 gr. 25 à 0 gr. 30. Chez l'enfant, on l'ordonnera selon l'âge, à la dose de 0 gr. 03 à 0 gr. 20, pour obtenir un effet laxatif, et comme purgatif, aux doses de 0 gr. 05 par année d'âge, avec maximum de 0 gr. 40 pour un enfant de quinze ans.

II. — SODOPHTALYL (DISODOQUINONE PHÉNOLPHTALÉINIQUE)

A. *Recherche d'une action toxique du sodophtalyl chez l'animal et chez l'homme.* — Le sodophtalyl n'a pas de caractère toxique. Les animaux de laboratoire le supportent par la voie gastrique (plusieurs grammes par kilo), et intra-veineuse à des doses très élevées (0 gr. 50 à 1 gramme).

Chez l'homme et l'enfant, plusieurs grammes sont très bien supportés.

B. *Absorption, transformation dans l'organisme et élimination du sodophtalyl.* — Le sodophtalyl, administré

par la voie gastrique, s'élimine en nature, presque en totalité par les fèces. Elle détermine une augmentation très notable des sulfo-conjugués dans l'urine. Il est absorbé dans de plus grandes proportions que la phtaléine, éliminé plus rapidement. On obtient la réaction de la phtaléine dans divers produits de sécrétion, tels que la salive, la bile, le suc pancréatique, le suc intestinal.

A la suite de doses très élevées de sodophthalyl, ce dernier semble pouvoir s'éliminer pour une faible part, à l'état de composé glycuro-conjugué (Derrien et Fleig).

La réaction du sodophthalyl se retrouve nettement dans le sang.

C. *Action purgative. Mécanisme de cette action.* — Le sodophthalyl exerce une action purgative des plus intenses, bien plus marquée que celle de la phénolphtaléine (à doses égales).

Les diverses théories (de Zoltan, de Vamòssy, de Martinet, de Brissemoret), ne sont pas plus applicables à la phénolphtaléine qu'au sodophthalyl. D'après les nombreux résultats de l'observation *clinique et expérimentale*, le sodophthalyl :

a) N'agit pas en excitant directement le péristaltisme intestinal (absence de douleurs abdominales, de coliques); n'a pas d'action irritante sur la muqueuse de l'intestin ;

b) Il provoque l'hypersécrétion des glandes de l'intestin, par suite d'une *excitation surtout directe de la muqueuse intestinale*, peut-être aussi partiellement réflexe ;

c) L'effet purgatif obtenu à la suite d'injection sous-cutanée est des plus intéressants et pourra être précieux dans certains cas.

D. *Effets secondaires sur les diverses fonctions.* — Les

doses thérapeutiques de sodophtalyl n'influent pas sur la nutrition générale. Cette substance n'a pas d'action irritante sur le rein malade, ce qui en fait un purgatif de choix chez les albuminuriques. Pas d'action hypotensive sur le système circulatoire, ce qui permettra de l'employer sans danger chez les cardiaques.

E. *Utilisation thérapeutique.* — En raison de sa non-toxicité et de ses effets secondaires peu appréciables sur le rein et le cœur, le sodophtalyl n'a pas de contre-indication absolue. Le sodophtalyl est un véritable *agent de diurèse intestinale* (suppléance rénale), de *lavage de l'intestin*, de *saignée séreuse*. D'où son indication dans la constipation chez les cardiaques, les brightiques, les urémiques, dans les crises d'éclampsie. Il sera dans tous ces cas un adjuvant puissant du traitement habituel. -

Il constitue un purgatif de choix pendant la grossesse, car il ne congestionne pas les organes du petit bassin et ne provoque pas de coliques.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

- ZOLTAN VON VAMOSSY. — Ist Phenolphtalein ein unschädliches Mittel zum Kenntlichstmachen von Tresterweinen ? *Chemiker-Zeitung*, 1900, XXIV, n° 64.
- Egy új hashajtószeröl (apurgórol). Az orvosi hetilap tudományos Közleményei. Különlenyomat, XLVI, *Enyfolyam*, 1902, 9-10. sz. (Budapest).
- Ueber ein neues Abführmittel (Purgen). *Therapie der Gegenwart*, mai 1902.
- Ist « Purgen » ein schädlicher Abführmittel ? Erwiderung auf den Vortrag des Herrn geheimen Medizinalrates Dr OSKAR SCHWARZ (*D. Wochenschr.*, 1903, n° 1). *Münchener medizinische Wochenschrift*, n° 26.
- JOHAN WENHARDT. — Ueber Purgen, ein neues Abführmittel. *Die Heilkunde*, VI° Jahrg., Heft 5, mai 1902.
- UNTERBERG. — *Therapie der Gegenwart*, mai 1902.
- F.-W. TUNNICLIFFE. — Synthetic purgatives : the purgative action of dihydroxyphthalo-phenone (phenolptalein, purgen). *The British medical Journal*, 18 octobre 1902, n° 2181, 1224-1227.
- LUDWIG MUNCK. — Die Aetiologie und Therapie der chronischen Stuhlverstopfung. *Oesterreichische Aertze-Zeitung*, 1907, n° 5.
- BADER. — *Oesterreichische Aertze-Zeitung*, 1905, n° 22, cité in L. MUNCK.
- ALFRED MARTINET. — Le principe dit du salol en pharmacodynamie. *Pr. médic.*, 18 septembre 1907, p. 595.
- EUGEN UNTERBERG. — Beiträge zur abführenden Wirkung der Purgens *Therapie der Gegenwart*, mai 1902, p. 203-205.

- BLUM. — *Théráp. Mon.*, 1906 (cité in L. MUNK).
- J.-H. KASTLE. — Das Verhalten von Phenolphthalein im tierischen organismus. *Public health and marine hospital service of the U. S. hygienic Lab. Bull. M.* 26, 23, 29. (In *Jahresbericht über die Fortschritte der Tierchemie*, 1906, p. 99).
- M. GRÜBLER. — Eigentümliche Reaktion eines Harns. *Pharmac. Post.* 39, 24. (In *Jahresbericht über die Fortschritte der Tierchemie*, 1906, p. 323.)
- BÓKAY, KORANYI, KOTS, KÉTLY. — Cités in MARTIN MENDELSON: Ueber Abführen und Abführmittel, *Deutsche-Aerzte-Zeitung. Berlin*, 15 janvier 1905.
- GAUDIN. — Le Purgène. *Gazette des hôpitaux*, 1903, I, 1225
- AUGUSTIN VIVIEN. — Propriétés thérapeutiques du dihydroxyphthalophénone (Purgen). *Thèse Paris*, 1905.
- SUZOR. — *Progrès Médical*, 1903.
- CORBY. — *Nouveaux remèdes*, 1903.
- TISON. — *Société Médicale des Praticiens*, février 1904.
- KAMINSKI. — *Médecine Moderne*, 9 novembre 1904.
- BARDET. — *Société de Thérapeutique*, Nouveaux remèdes, 1904
- LEGRAND — *Médecine Moderne*, mars, 1905.
- MARTIN MENDELSON. — Ueber Abführungen und Abführmittel. *Deutsche-Aerzte-Zeitung. Berlin*, 15 janvier 1905.
- MONCOWO FILHO. — Purgen in der Kinder Therapie. Communication à la *Sociedad de medicina e cirurgica de Rio de Janeiro*, 23 mai 1905. Trad. allem. in *Heilmittel Revue*, sept. 1905 (n° 9).
- RUDOLPH WOHLMUTH. — Beitrag zur Behandlung der Obstipation mit Purgen. *Medizinische Blätter*, 1906, n° 15.
- ROBERT WERNICKE. — Purgen, in Ungarn unter dem Namen Purgo bekannt, neues synthetisches Purgativmittel (deutsche Uebersetzung). *Revista del Centro estudiantes de medicina (Buenos-Ayres)*, juin 1904, n° 34.
- VIETH. — Ueber ein synthet. gewonnenes Abführmittel, *Münch-er med Wochenschrift*, 1901, n° 30, p 1381.
- BRISSEMORET. — Contribution à l'étude des purgatifs ornaniques. Paris, janvier 1903.

- Le groupement fonctionnel eccoprocticophore de quelques purgatifs organiques, *C. R. Soc. Biol.*, 10 janvier 1903.
 - Sur les fonctions chimiques entéréthistiques, *C. R. Soc. Biol.*, 31 mars 1906.
 - Sur les fonctions chimiques purgatives, *C. R. Soc. Biol.*, 60 novembre 1906.
 - Sur les imines quinoniques, *C. R. Soc. Biol.*, 20 avril 1907.
- OSKAR SCHWARZ. — *D. Wochenschrift*, 1903, n° 1.
- TUMMINIA PIETRO. — Contributo allo studio farmacologico della fenoltaleina. *Nota preventiva. Gazzetta degli ospedali e delle cliniche*, 11 août 1907, 995-996.
- C. FLEIG. — Etude chimique et physiologique de la phénolphtaléine et du sodophtalyl. *Mémoire couronné par la Faculté de Médecine*, en juin 1907, et déposé au bureau de l'Académie des Sciences, en décembre 1907.
- Mécanisme de l'action purgative de la phénolphtaléine et de la « disodoquinone phénolphtaléinique ». *C. R. Académie des Sciences*, février 1908.
 - Physiologie thérapeutique de deux purgatifs, la phénolphtaléine et la « disodoquinone phénolphtaléinique » ou « sodophtalyl » (Mécanisme de l'action purgative, absorption, transformations dans l'organisme, élimination). *Bull. de la Société de Thérapeutique*, 26 février 1908, p. 118-126.
 - Etude physiologique et thérapeutique de deux purgatifs synthétiques, la phénolphtaléine et le « sodophtalyl » (« disodoquinone phénolphtaléinique » soluble). *Archives internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie*, XVIII, III-IV, 1908, 327-371. (Extrait du mémoire de juin 1907).
 - La phénolphtaléine se dédouble-t-elle dans l'organisme ? *Bulletin des Sciences pharmacologiques*, XV, 1908, 381-384.
 - Le passage de la phénolphtaléine et de la disodoquinone phénolphtaléinique à travers l'organisme. *Journal de Pharmacie et de Chimie*, 16 janvier 1909.
- A. DAGUIN. — Action de la phénolphtaléine sur la contractilité et les sécrétions intestinales. *C. R. Soc. Biol.* 1^{er} février 1908.

M. BERTHOUMEAU et A. DAGUIN. — Les propriétés purgatives de la phénolphtaléine. *Pr. Médicale*, XVI, 13 juin 1908, 378 380.

ELMER. — The action and dosage of phenolphtalein. *Medical Record*, 14 nov. 1908. (Résumé par A. MARTINET, in *Presse Médicale*, XVII, 3 avril 1902).

Vu et permis d'imprimer
Montpellier, le 22 juillet 1909.
Le Recteur,
Ant. BENOIST.

Vu et approuvé
Montpellier, le 22 juillet 1909.
Le Doyen
MAIRET.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples, et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Etre suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

ÉTUDE

D'UN PURGATIF EXCITO-SÉCRÉTOIRE

LA

DISODOQUINONE-PHÉNOLPHTALÉINIQUE

OU SODOPHTALYL

(DÉRIVÉ SOLUBLE DE LA PHÉNOLPHTALÉINE)

